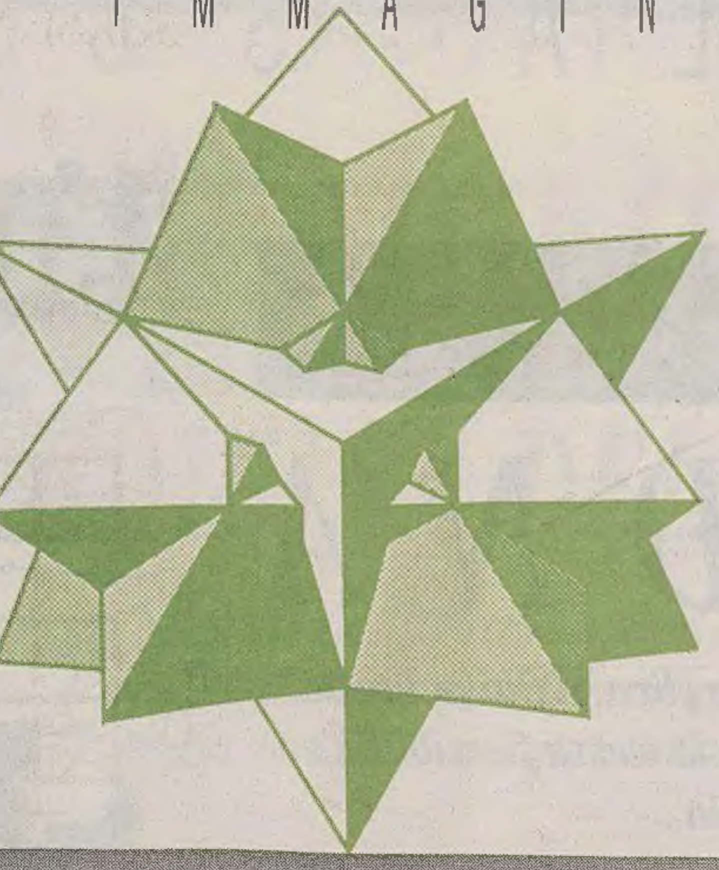
L I S
LABORATORIO DELL'IMMAGINARIO SCIENTIFICO
GIUGNO 1993 - Nº11

*"Io non sò che cosa
possa aver pensato
di me il mondo, ma per conto mio
mi sembra di essere stato
come un fanciullo che,
giocando sulla riva del mare,
si sia divertito a trovare,
di quando in quando,
un ciottolo più liscio
o una conchiglia
più bella dell'ordinario,
mentre l'immenso oceano
della verità stava davanti a me
ancora tutto da scoprire".*

Isaac Newton



DNA 1953-1993

L'IMMAGINARIO SCIENTIFICO NOTIZIE

IN QUESTO NUMERO

Una panoramica sulla biologia molecolare dalla scoperta del DNA a oggi: 1953-1993.
A pagina 1, un box sul *Progetto Genoma Umano* e due autorevoli opinioni: Arturo Falaschi, direttore generale dell'ICGEB, e Federico Mayor Zaragoza, direttore generale dell'UNESCO.
Nelle pagine centrali, le tappe storiche di questi 40 anni e: Quadrifoglio, *Strani DNA*; Tzotzos, *Biotecnologie: flagello o panacea?*; Giacca, *La medicina del futuro; Il circolo virtuoso della vita: DNA-RNA-proteine*.
LA SCIENZA DA SFOGLIARE (un percorso bibliografico tra geni e cromosomi)
ECO DELLA STAMPA SCIENTIFICA.
A pagina 4: LA SCIENZA IN CITTÀ (cosa fanno gli istituti triestini) e un *Glossario minimo di genetica*.

Questo numero è stato realizzato grazie al contributo di
AISA ISSA
e
Lloyd Adriatico

Intervista di Fabio Pagan a **ARTURO FALASCHI**
Direttore Generale ICGEB

DOPPIA ELICA: 40 ANNI DALLA SCOPERTA

Quarant'anni fa, nella primavera del 1953, una coppia di giovani scienziati un po' strambi, pressoché sconosciuti ma assetati di successo, l'americano James Watson e l'inglese Francis Crick, scoprì la struttura a doppia elica del DNA. Una struttura che da allora sarebbe diventata il logo di tutta la biologia molecolare. Nove anni dopo, nel 1962, Watson e Crick ricevevano a Stoccolma il Nobel per la medicina assieme a Maurice Wilkins, che pure aveva dato contributi fondamentali. I tre personaggi, assieme a una folta pattuglia di altri premi Nobel e ai colleghi di molti paesi, si sono incontrati lo scorso aprile a Parigi, all'Unesco, per celebrare i 40 anni dalla scoperta e per fare un bilancio delle sue conseguenze. «Allora — ha ricordato Watson — lavoravano sul DNA forse cinquanta scienziati in tutto il mondo. Oggi siamo in cinquantamila». Dedichiamo questo numero dell'«Immaginario Scientifico Notizie» all'anniversario della scoperta. E al prof. Arturo Falaschi, presente anch'egli alla grande festa parigina del DNA, abbiamo chiesto alcune riflessioni su un momento-chiave della storia della scienza contemporanea

Professor Falaschi: in quale clima scientifico maturò la scoperta di Watson e Crick?
Era un momento di attese e di polemiche. Avery aveva dimostrato fin dal 1944 che il **DNA** era il materiale genetico. Ma c'era ancora chi ne dubitava. Sembrava che la sua struttura fosse troppo monotona, incapace di portare molta informazione. Mentre le **proteine**, complesse com'erano, sembravano fatte apposta per questa funzione. Insomma alcuni pensavano che nei **cromosomi** il DNA avesse semplice funzione di supporto e che fossero le proteine il vero materiale ereditario. L'inverso di quanto venne poi dimostrato.
Watson e Crick ebbero la fortuna di lavorare in un laboratorio ricco di straordinari intelletti scientifici: Bragg, Perutz, Kendrew...
È vero. Ma allora sembrava che più avanti di tutti fosse l'americano Linus Pauling, che aveva appena individuato la struttura alfa-elica delle proteine. Watson e Crick ebbero la buona sorte di integrarsi alla perfezione, di avere un carattere e delle competenze complementari. Watson era un biologo che si era formato negli Stati Uniti alla scuola di Luria; Crick era invece un fisico che si occupava di strutturistica e che aveva appena fatto un lavoro teorico molto interessante riguardante le figure di diffrazione dei raggi X nelle strutture macromolecolari a elica. E così, quando i due riuscirono a farsi mostrare le prime fotografie del DNA ottenute coi raggi X da Rosalind Franklin a Londra, fu per loro un'illuminazione. Capirono che il DNA, come le proteine, doveva avere una struttura elicoidale. Utilizzando i dati a dispozione (come la scoperta di Chargaff che la quantità di adenina nel DNA è pari a quella della timina e la guanina pari alla citosina), ricostruirono un modello stereochimicamente plausibile. La doppia elica destrogira, appunto.
Molti hanno osservato che Watson e Crick non hanno mai fatto un esperimento, che si sono limitati a giochicciare con i loro modelli...
Ma è proprio grazie a quei modelli che seppero individuare la struttura giusta. La conferma rigorosa della doppia elica sarebbe arrivata solo sette/otto anni dopo, grazie ai raggi X di Wilkins. Ciò che fece accettare subito la doppia elica non fu però soltanto il fatto che la struttura fosse bella, elegante e simmetrica. Il punto fondamentale era che il modello consentiva di spiegare le proprietà fondamentali del materiale genetico: la capacità di autoriprodursi. Ciascuna delle due eliche del DNA può infatti dare origine all'elica complementare. E questo Watson e Crick lo suggerirono fin da quel famoso articolo su «Nature», con un understatement da favola: «Non è sfuggito alla nostra attenzione...», con quel che segue.
Dalla doppia elica è nata la biologia molecolare. Poi è venuta la decifrazione del codice genetico, sono arrivate le biotecnologie, le terapie geniche. Fino al Progetto Genoma, che mira a mappare tutti i geni dell'uomo. Ma nelle tappe iniziali di questi 40 anni straordinari per la biologia non era presente alcun italiano.
Sì la storia iniziale della biologia molecolare non vide nessun scienziato italiano alla frontiera della ricerca. Fu Adriano Buzzati Traverso che, negli anni cinquanta, cercò di agganciare l'Italia al treno della genetica. Tornato dagli Stati Uniti, creò a Pavia l'Istituto di genetica e poi a Napoli il Laboratorio Internazionale di Genetica e Biofisica. Da questi due centri si è formata direttamente tutta la biologia molecolare italiana. Che oggi regge discretamente il confronto con altri paesi, anche se non al livello che vorremmo.

Esplorare il genoma umano

È il primo progetto su scala planetaria per esplorare l'intero corredo genetico umano. Se gli anni '60 e '70 sono stati scanditi dalle spettacolari tappe dell'esplorazione spaziale interplanetaria, gli ultimi dieci anni di questo millennio saranno dedicati all'esplorazione dei più intimi segreti dell'identità biologica dell'uomo.
L'importanza di quest'impresa consiste anzitutto nelle conoscenze sul funzionamento dell'organismo umano che essa ci potrà svelare, e che si tradurranno, ad esempio, nella possibilità di diagnosticare le malattie ereditarie e tumorali, e in generale di valutare le predisposizioni iscritte nel corredo di ***geni*** *che ogni individuo ha ricevuto dai propri genitori.*
Lo Human Genome Project *coinvolge gruppi di ricerca in tutto il mondo: i suoi primi ideatori sono stati ricercatori operanti negli istituti statunitensi, come Robert Sinsheimer, e il nobel italiano Renato Dulbecco, ben presto confortati dall'autorevole supporto dello stesso James Watson, che è stato direttore del progetto dal suo inizio, nel 1988, fino all'aprile dello scorso anno.*
Gli Stati Uniti sostengono il progetto con crescenti finanziamenti (175 milioni di dollari nel 1993) e anche gli imprenditori privati ne iniziano a intravedere le fruttuosissime ricadute tecnologiche e commerciali.
Il traguardo di questa prima fase del progetto è di tracciare una mappa di questa sterminata terra incognita *che è il* ***genoma*** *umano (3 miliardi di coppie di* ***basi****, ripartite nelle 23 coppie di* ***cromosomi****).*
Ma che cos'è una ***mappa****? Una mappa può essere, anzitutto, una descrizione della configurazione fisica del genoma: in tal caso sarà scandita da siti genici caratteristici con le rispettive distanze in termini di kilo o megabasi (cioè migliaia o milioni di basi). Tuttavia si può concepire una mappa anche da un punto di vista genetico. Geni diversi, ma vicini tra loro su uno stesso cromosoma, vengono ereditati insieme più facilmente nelle complesse fasi della riproduzione rispetto a due geni più lontani. Questi ultimi sono più probabilmente soggetti ad uno scambio definito "ricombinazione". La frequenza di ricombinazione è quindi proporzionale alla distanza tra i geni e si misura in centiMorgan (cM): 1 cM equivale a 1% di frequenza di ricombinazione (e, nel genoma umano, a 10^6 coppie di basi nel DNA).*
Nei suoi primi cinque anni di vita il lavoro del Progetto Genoma Umano ha già prodotto una considerevole messe di dati: più di 2300 geni mappati (di cui oltre 600 sono responsabili di malattie ereditarie), e circa 1400 siti genici ***sequenziati*** *per un totale di 10 milioni di basi (e non è che lo 0,33%!).*
In Europa la ricerca sul genoma umano procede con vivo interesse, soprattutto in Francia (dove opera il gruppo diretto da Daniel Cohen che ha mappato per intero il cromosoma 21), in Germania (in particolare a Heidelberg, dove la ricerca verte soprattutto su nuovi metodi di sequenziamento) e in Italia, dove si studia il braccio lungo del cromosoma X e si elaborano nuove tecnologie; nel nostro paese al progetto partecipano un centinaio di ricercatori, anche se i fondi (2 miliardi l'anno), come rileva il coordinatore del Progetto Genoma Italia, Paolo Vezzoni del CNR di Milano, sono assolutamente inadeguati ai pur promettenti risultati finora raggiunti.

LE FUTURE TAPPE

1993 Una mappa completa del genoma umano con una risoluzione di 1cM.
1994 Una megabase di genoma umano contiguo sequenziato.
1995 Dieci megabasi sequenziate.
1997 Il cromosoma 21 completamente sequenziato. Un maggior numero di geni individuati nel genoma.
1999 (?) Il genoma completamente sequenziato.

Intervista a **FEDERICO MAYOR ZARAGOZA**
Direttore Generale dell'UNESCO

TRA ETICA E LIBERTÀ NELLA SCIENZA

Durante il convegno sulle conseguenze etico-giuridiche della mappatura del genoma umano organizzato recentemente a Trieste dall'Istituto Internazionale di Studi sui Diritti dell'Uomo, abbiamo interrogato Federico Mayor Zaragoza, nella sua autorevole veste di scienziato nel campo della biochimica e di Direttore Generale dell'UNESCO, sul ruolo e il significato da attribuire alla bioetica nella ricerca.

La bioetica è territorio di frontiera, tra scienza, etica e diritto; vorrei chiedere allo scienziato se pensa che dall'etica e dal diritto possano venire posti dei limiti alla libertà della ricerca.
No, non posso accettare nessun limite a questa libertà. Penso che la conoscenza sia, in sé, sempre positiva. Penso anzi che, allo scopo di risparmiare delle sofferenze, siamo in dovere di usare tutto ciò che riusciamo a sapere. L'esperienza ha dimostrato che gli effetti negativi non derivano dalla conoscenza ma solo dal cattivo uso che di questa conoscenza si può fare. È vero che in alcuni campi c'è bisogno di molta prudenza e rigore. Ma mi sono sempre battuto contro pregiudizi e paure. L'etica non si può fondare sulla paura, ma solo sul rigore scientifico. A proposito dell'ingegneria genetica, in via di principio sono favorevole alla sperimentazione che rispetta la composizione del **gene**. Invece le manipolazioni non con il gene, ma dentro il gene credo debbano essere limitate alla terapia genica, e solo nei casi di reale bisogno.
Quindi anche per lei devono venir posti dei limiti alla ricerca?
No, non alla ricerca, non alla conoscenza.
Intende per conoscenza il livello di pura descrizione?
Anche di sperimentazione, purché finalizzata alla conoscenza e non a sue possibili, malevole applicazioni. Dare libertà a tali applicazioni significherebbe dare libertà non alla conoscenza, ma piuttosto all'ignoranza. Nel 1974 da Stanford partì un grido d'allarme per degli esperimenti condotti ad Asilomar in California: in seguito alle manipolazioni sul patrimonio genetico di batteri si profilava il pericolo di mettere in circolazione microrganismi che non sono frutto dell'evoluzione o di mutazioni naturali, e che potrebbero rivelarsi anche terribilmente patogeni. Questo appello ha fatto riflettere la comunità scientifica, che si è data una specie di codice di prudenza e da allora non vi sono stati altri motivi di timore. Dove c'è rigore scientifico, si può non aver paura.
La bioetica si propone solo di individuare principi di etica generale per la coscienza dei singoli o anche di fondare le basi di una legislazione comune, almeno sulle casistiche più frequenti, quali ad esempio le fecondazioni *in vitro*?
Su questi casi esiste già una legislazione operante ma non comune. Il diritto dà infatti risposte diverse a seconda del tipo di cultura giuridica, del costume, della situazione sociale e politica dei paesi che lo esprimono. Ma la definizione dei principi, sì è comune.
Ma la conflittualità, tra etica laica ed etica religiosa, può essere notevole anche sui principi.
Io sono credente ma come scienziato non posso essere dogmatico; considero alcuni aspetti della religione meno essenziali di altri. Nel quadro più generale di difesa del diritto alla vita penso che dovremmo preoccuparci meno dei feti e più delle migliaia di bambini, già nati, che la mancanza di solidarietà dei paesi ricchi lascia morire ogni giorno, o dell'incoerenza tra valori di religioni che, pur difendendo la vita in modi così sottili, poi tollerano la pena capitale. Il comandamento di non uccidere, oggi, non può più ridursi solo all'atto intenzionale e personale. La solidarietà umana diventa quindi un principio ben più generale su cui battersi.
Tuttavia tra i principi più inviolabili di molte religioni c'è anche il divieto all'uso di mezzi efficaci per limitare l'esplosione demografica dei paesi poveri che, insieme all'egoismo dei paesi ricchi, è la causa di tutto questo.
I sottili distinguo tra i vari metodi anticoncezionali mi appaiono di nuovo aspetti inessenziali. Il vero problema è quello di educare la gente a diventare padrona della propria vita e della propria coscienza. Il migliore metodo anticoncezionale è l'educazione; difatti maggiore è il livello culturale di un paese minore è la crescita demografica.
Un'ultima questione: il Progetto Genoma Umano e la possibilità di brevettare i geni scoperti. Cosa ne pensa?
Considero il patrimonio genetico parte di quella immensa ricchezza spirituale e materiale come l'arte, la lingua, l'ambiente e il sapere che l'umanità deve conoscere e tutelare per le generazioni future. Il Progetto Genoma va in questa direzione. Sulla brevettabilità, per il momento posso esprimere solo una posizione personale anche se condivisa da una parte della comunità scientifica. Questa posizione sarà espressa in una dichiarazione ufficiale che farò a novembre durante la conferenza generale dell'UNESCO nella mia veste di direttore generale. Sono assolutamente contrario alla brevettabilità dei geni scoperti, caso mai potranno essere protette da brevetto le procedure attraverso le quali si è arrivati alla scoperta, ma sul genoma che è patrimonio di tutti nessuno può avanzare diritti. In generale, lo scopo della scienza non consiste solo nell'acquisire nuove conoscenze, ma anche nel condividerle.

Editore:
Società Editoriale Libraria per azioni
Stampato presso:
O.T.E. via Guido Reni 1. Pubb. registrata al Tribunale di Trieste, n. 773 del 24-1-1990
Direttore responsabile:
Margherita Hack
In redazione:
Piero Budinich, Simona Cerrato, Ettore Panizon
Grafica:
Giovanna Maiani
Disegni:
Giuliano Comelli
Hanno collaborato:
Aura Bernardi, Nicoletta Grandi, Stefano Gustincich, Luca Longo, Paola Rodari, Nicoletta Tamburini

FRANCO QUADRIFOGLIO
Dipartimento di Scienze e tecnologie biomediche, Università di Udine

STRANI DNA

Ogni regola ha le sue eccezioni, anche il modello della doppia elica. Il filamento del DNA non si torce sempre nello stesso senso, non ha sempre la stessa flessibilità e, qualche volta, la doppia elica può addirittura diventare tripla...

La struttura a doppia elica scoperta da Watson e Crick è l'unica possibile per il **DNA**? A questa domanda hanno cercato di rispondere decine di ricercatori a partire dal 1953, anno della grande scoperta, sperando di poter risolvere il mistero di come un lungo tubo, come può essere immaginato il DNA nella cellula, possa essere riconosciuto da **proteine** diverse in punti particolari.

Per molto tempo questa ricerca non ha avuto i risultati sperati. È solo a partire dagli anni Ottanta, quando cioè è stato possibile **sintetizzare** e cristallizzare brevi catene di DNA con la **sequenza** di **basi** voluta, che la ricerca di strutture diverse da quella canonica ha dato luogo a risultati di grande interesse.

Il pioniere involontario di questa ricerca è stato A. Rich che in maniera del tutto fortuita ha scoperto che determinate sequenze di basi ripetute e alternate formano una doppia elica con senso di spiralizzazione sinistrorso (cioè contrario al senso normale che va verso destra), la cosiddetta struttura Z. Poiché le sequenze studiate da Rich sono presenti nel DNA, anche se in misura ridotta, si è cominciato a pensare ai possibili ruoli biologici della struttura Z. Lo stesso Rich sostiene di aver isolato una proteina che riconosce in modo specifico questa struttura. Allo stato attuale dell'arte, però, il ruolo della struttura Z rimane un problema aperto e oggetto di dibattito nella comunità scientifica.

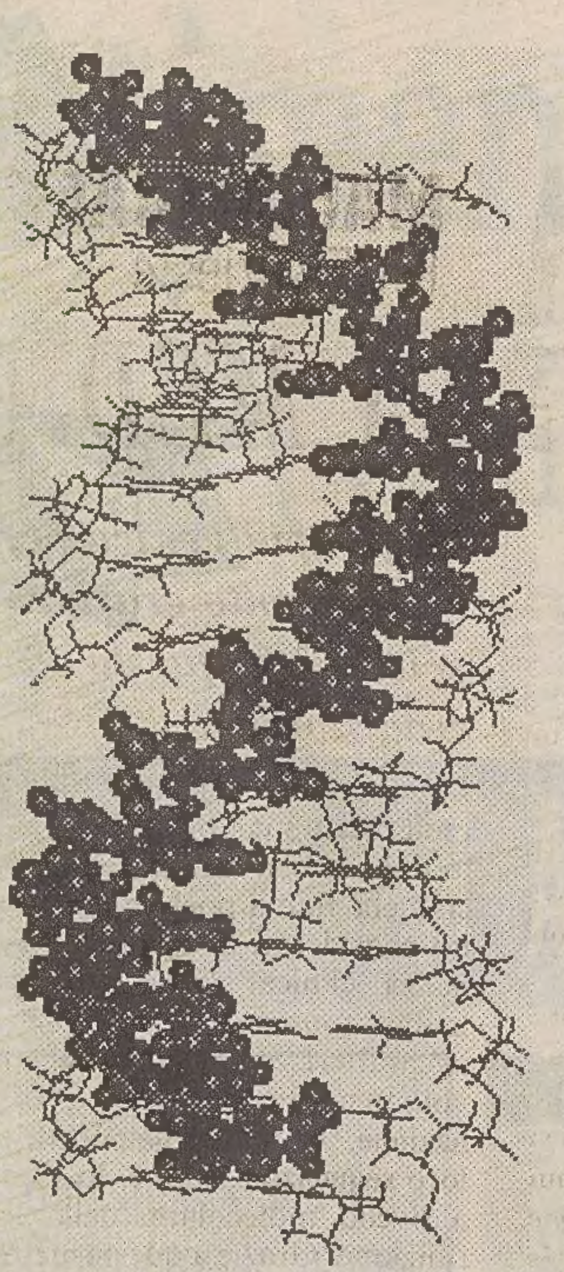
Sull'onda di questa scoperta, sono state trovate altre strutture definite insolite. Alcune di esse sono probabilmente mere curiosità scientifiche; altre, invece, sembrano avere un preciso significato biologico, o perlomeno, essere interessanti per le applicazioni biotecnologiche. Tra esse una particolare menzione meritano le strutture curve e la tripla elica del DNA.

Poiché il DNA è un lunghissimo filo, per stare dentro il nucleo della cellula è costretto a raggomitolarsi. Ci sono diversi livelli di avvolgimento. Ogni 200 coppie di basi la doppia elica si avvolge per due volte intorno a una pallina costituita da otto molecole proteiche, gli **istoni**. A sua volta, questo super-avvolgimento si avvolge ancora, fino a formare i **cromosomi**. Le palline sono disposte a caso lungo il filamento oppure occupano punti precisi? L'opinione prevalente oggi è che, almeno in certe zone strategiche del DNA, quelle dove sono contenuti i **geni** (non più del 5% dell'intero DNA), le palline abbiano una posizione precisa con lo scopo di esercitare il controllo sull'**espressione** dei geni stessi. Le palline riescono a disporsi in una posizione precisa, perché non è il filo a ripiegarsi intorno alle palline ma sono le palline, almeno alcune, a infilarsi nei riccioli che il DNA forma per conto suo. Questi riccioli costituiscono delle curvature permanenti, cioè delle strutture insolitamente rigide, lungo il flessibile filamento del DNA. Le curvature permanenti servono inoltre a porre a distanza ravvicinata due punti strategici del DNA che altrimenti sarebbero distanti migliaia o decine di migliaia di coppie di basi.

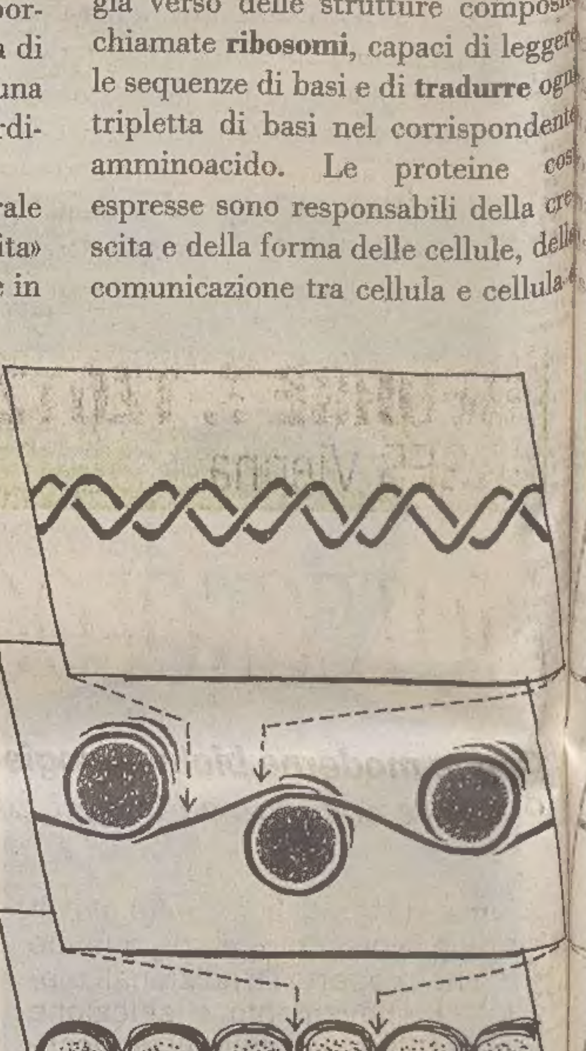
Oltre alle curvature permanenti, un'altra struttura insolita del DNA è la tripla elica. Anche la tripla elica può formarsi naturalmente in corrispondenza di particolari sequenze di basi e cioè quando un tratto di uno dei due filamenti è costituito da basi puriniche (Adenina e Guanina) e l'altro da basi pirimidiniche (Citosina e Timina).

Sequenze di questo genere sono spesso presenti in vicinanza dei geni. La tripla elica si forma quando un tratto tutto pirimidinico si inserisce nel solco lasciato tra i due filamenti nella doppia elica di DNA, formando legami speciali con le coppie di basi già presenti e producendo così triadi specifiche di basi TA:T e CG:C.

Non si sa che uso la natura eventualmente possa fare della tripla elica. Essa, comunque, comincia a essere utilizzata in applicazioni biotecnologiche. Se in un tratto di DNA naturale a doppia elica esiste una sequenza potenzialmente capace di formare una tripla elica, il terzo filamento, invece di essere reperito all'interno dello stesso DNA naturale, può essere inserito artificialmente. Quando il filamento artificiale entra nel nucleo, raggiunge il suo bersaglio specifico nel DNA della cellula e forma la tripla elica. Oggi sono essenzialmente due gli obiettivi che possono essere raggiunti con la tripla elica artificiale. Una prima applicazione è il taglio del DNA in corrispondenza del punto dove la tripla elica si forma; per fare questo basta dotare il terminale del filamento artificiale di una forbice chimica: quando la tripla elica si forma, la forbice taglia il DNA. Una seconda applicazione, forse più interessante per le possibili utilizzazioni in campo medico, consiste nel rendere biologicamente inattivo il pezzo di DNA in corrispondenza della tripla elica. In altre parole, se la tripla elica si forma in un tratto di DNA che corrisponde a un particolare gene, si può sperare che essa riesca a impedire totalmente o parzialmente l'attività della **RNA**-polimerasi (l'enzima che mette assieme l'RNA) e quindi l'espressione del gene. Se il gene produce una proteina sbagliata o comunque dannosa per l'organismo (come è il caso di molte cellule tumorali), in questo modo se ne potrebbe limitare la quantità con indubbi benefici terapeutici.



Il terzo filamento del DNA (con i pallini) si insinua nel solco lasciato tra i due filamenti della doppia elica.



Breve tratto di doppia elica di DNA.

Il DNA si avvolge due volte intorno agli istoni.

Gli istoni si condensano insieme...

per formare i cromosomi, disegnati qui nella forma estesa.

Pezzo di cromosoma in forma addensata.

Cromosoma intero in forma condensata.

la scienza da sfogliare

Fra i libri di orientamento generale sulla biologia molecolare e la genetica sono da ricordare: Renato Dulbecco, Il progetto della vita *(Mondadori, 1989); Francois Gros,* I segreti del gene *(Mondadori, 1988); Horace Freeland Judson,* L'ottavo giorno della creazione, la scoperta del DNA *(Editori Riuniti 1982); infine, di Erwin Chargaff,* Il fuoco di Eraclito *(Garzanti 1985).*

Per ulteriori approfondimenti e aggiornamenti: B. Alberts, Biologia molecolare della cellula *(Zanichelli, 1991); Vittorio Sgaramella,* DNA e RNA *(Le Scienze Quaderni 62, 1991); James Watson,* Biologia molecolare del gene *(Zanichelli 1989).*

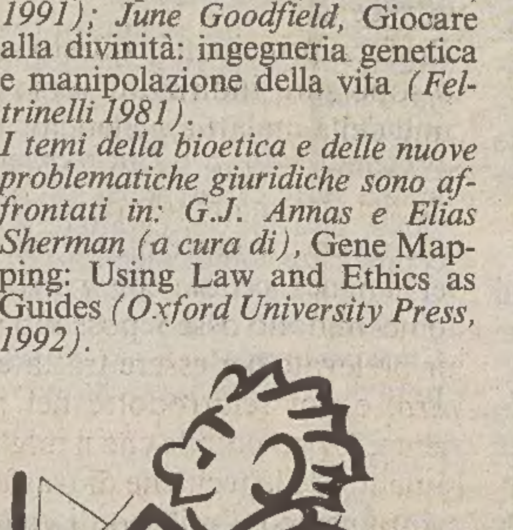
L'avvincente racconto della biologia molecolare fino alla scoperta DNA si può leggere, in un classico come Ernest Borek, Il codice della vita *(Boringhieri, 1966), oppure nella versione dello stesso James Watson,* La doppia elica: trent'anni dopo *nell'edizione commentata a cura di Gunther S. Stent (Garzanti, 1982) e in quella di Francis Crick,* La folle caccia *(Rizzoli 1990). Da ricordare, infine, F.H. Portugal e J.B. Cohen,* Un secolo di DNA *(Bollati Boringhieri, 1989).*

Il progetto genoma su scala planetaria ha i suoi paladini e i suoi critici, fra questi ultimi si annovera Richard C. Lewontin, che ha posto in rilievo a più riprese gli aspetti ideologizzanti ed eticamente ambigui di questo progetto; secondo Lewontin l'intreccio fra ricerca pura e applicata è estremamente rischioso, e minaccia di tradursi in una cultura eugenetica al servizio dell'interesse privato (Steven Rose, Richard Lewontin e Leon Kamin, Il gene e la sua mente, *Mondadori 1983; R. C. Lewontin* La diversità umana, *Zanichelli, 1987; e* Biology as Ideology: The doctrine of DNA, *1991).*

Per un orientamento diametralmente opposto, si veda R. Dawkins, Il gene egoista *(Zanichelli, 1979).*

Una recente raccolta di saggi sul progetto Genoma è: Daniel J. Kevles e Leroy Hood (a cura di), The Code of the Codes: Scientific and Social Issues in the Human Genome Project *(Harvard University Press, 1992). Ai temi dell'ingegneria genetica e delle biotecnologie sono dedicati: Jeremy Charfas,* Ingegneria genetica *(Boringhieri, 1986); Jonathan Katz e David B. Sattelle,* Biotecnologia per tutti *(La Scuola, 1991); June Goodfield,* Giocare alla divinità: ingegneria genetica e manipolazione della vita *(Feltrinelli 1981).*

I temi della bioetica e delle nuove problematiche giuridiche sono affrontati in: G.J. Annas e Elias Sherman (a cura di), Gene Mapping: Using Law and Ethics as Guides *(Oxford University Press, 1992).*



IL CIRCOLO VIRTUOSO

DNA - RNA - P

Il nostro corpo adulto è formato da un gran numero di popolazioni di cellule tutte provenienti da una prima cellula madre che si è suddivisa e suddivisa (e che, in certi posti — come nell'epidermide e nel midollo osseo — continua a suddividersi ancora). Ora, ognuna dei miliardi di cellule che compongono questo insieme di popolazioni che è il nostro corpo contiene una stessa identica lunghissima molecola di acido desossiribonucleico (**DNA**). Difatti, per la maggioranza dei casi, ogni volta che una cellula si sdoppia, anche il DNA si replica, di modo che le due cellule «figlie» hanno lo stesso DNA della cellula «madre» (e quindi anche delle «zie» e delle «nonne»). Poi, sin dal momento in cui la prima cellula ha cominciato a suddividersi in tante altre cellule, queste hanno cominciato anche a distribuirsi i compiti, esprimendo porzioni diverse della stessa molecola di DNA, e differenziandosi così l'una dall'altra secondo un piano straordinariamente ben organizzato.

Date queste premesse, viene naturale pensare che «il progetto della vita» stia tutto dentro il DNA, cioè che in questa molecola sia scritto l'intero destino della cellula; e non solo della singola cellula, ma anche dell'organismo e persino della specie. Effettivamente, questa macromolecola, essendo composta da una sterminata sequenza di quattro **basi** azotate, contiene (oltre a un 90% di materiale indecifrabile) anche tutte le informazioni necessarie per allineare nell'ordine giusto le migliaia di **amminoacidi** che compongono le complesse strutture delle **proteine**.

Per essere più precisi: l'informazione contenuta nel DNA viene trascritta in una molecola simile al DNA ma molto meno stabile: l'**RNA**; questa molecola viene successivamente ripulita da tutte le sequenze che non corrispondono a nessun amminoacido, e, ulteriormente processata, viaggia verso delle strutture composite chiamate **ribosomi**, capaci di leggere le sequenze di basi e di **tradurre** ogni tripletta di basi nel corrispondente amminoacido. Le proteine così espresse sono responsabili della crescita e della forma delle cellule, della comunicazione tra cellula e cellula

LE TAPPE DI QUESTI 40 ANNI

1953: James Watson e Francis Crick scoprono la struttura a doppia elica del **DNA** formata da due filamenti intrecciati insieme; ogni elica è formata da quattro **basi** fondamentali (A,T,G,C,) la cui sequenza contiene tutta l'informazione per l'eredità biologica. Le due eliche sono complementari l'una all'altra.

1957: Arthur Kornberg scopre la DNA-polimerasi, un **enzima** capace di legare i **nucleotidi** in lunghe catene seguendo l'informazione complementare di ciascuna delle due eliche.

1960: Viene scoperto l'**RNA** messaggero, che legge e trasmette le informazioni per la sintesi delle **proteine**.

1961: Francois Jacob e Jacques Monod propongono il modello dell'**operone** che spiega il meccanismo di attivazione dei **geni** nei batteri.

1966: Viene decifrato completamente il codice genetico.

1967: Viene scoperta la DNA-ligasi, un enzima che lega le molecole che costituiscono il DNA.

1970: Si riesce, con uno specifico enzima, a tagliare il DNA in un punto preciso. È il primo passo in una tecnica per tagliare e ricucire il DNA a piacere. Si scopre che alcuni virus riescono a produrre DNA a partire dal solo RNA.

1972-73: Viene prodotto in laboratorio il primo DNA ibrido. Inoltre, con speciali enzimi, si riesce a impiantare DNA estraneo in un **plasmide** e introdurlo in un batterio *Escherichia coli*. Primo passo verso la **clonazione** di un gene.

1976: Viene dimostrato che un gene che provoca il cancro trovato in un virus è un normale gene cellulare modificato.

1977: Si scopre che i geni degli organismi superiori sono interrotti da regioni chiamate introni, prive di istruzioni per la sintesi di proteine. Una volta trascritto il gene, i pezzi non desiderati vengono cancellati.
Keiichi Itaku e i suoi colleghi ottengono batteri capaci di produrre un ormone umano, la somatostatina. Seguono, nel 1978, l'insulina e, nel 1979, l'ormone della crescita.

1982: Thomas Cech scopre che l'RNA può funzionare anche come enzima utilizzando reazioni chimiche, facoltà che si pensava essere monopolio delle proteine.

1982-83: Richard Palmiter, Ralph Brinster e colleghi creano topi giganti introducendo nelle cellule-uovo dei topi l'ormone della crescita del ratto. In altri laboratori vengono prodotte le prime piante biotecnologiche.

1983: James Gusella e i suoi colleghi scoprono in quale pezzo del DNA si trova il gene responsabile della corea di Huntington. Grazie a Kary Mullis nasce l'idea della *polymerase chain reaction* (**PCR**) una tecnica che consentirà di produrre milioni di copie di piccoli pezzi di DNA, per poterli così analizzare nei dettagli.

1985: Alec Jeffreys e i suoi colleghi mettono a punto la tecnica chiamata *genetic fingerprinting* (impronte genetiche), che verrà usata per la prima volta in un caso giudiziario nel 1987.

1987: Vengono sperimentati in agricoltura piante e microrganismi modificati geneticamente.

1988: Parte il Progetto Genoma Umano con lo scopo di decodificare l'intero patrimonio genetico umano.

1989: Gli Stati Uniti approvano un trapianto di geni negli esseri umani. Steven Rosenberg e colleghi impiantano un gene estraneo nei globuli bianchi di un malato terminale di cancro.

1990: Si identifica il gene che controlla la determinazione del sesso.

1993: Finalmente viene isolato il gene responsabile della corea di Huntington.

RUOSO DELLA VITA

PROTEINE

anche, probabilmente, di gran parte delle interazioni tra gli organismi e tra gli organismi e l'ambiente (sono proteine tutti gli **enzimi**, i **fattori** di **crescita**, le molecole che compongono lo scheletro cellulare, i canali che determinano l'entrata e l'uscita di atomi attraverso la membrana, gli anticorpi, alcuni ormoni,...). Insomma, tutta la vita, dentro e fuori la cellula, è regolata da molecole proteiche. E, quindi, sia pur indirettamente, dal DNA.

Le cose però non sono così lineari. Il DNA, difatti, non è un meccanismo a orologeria capace di esprimere le proteine giuste al momento giusto. Anzi, il DNA, da solo, non esprime alcuna proteina. È vero che sono state recentemente scoperte delle molecole di RNA (parenti stretti dunque del DNA) capaci di comportarsi come degli enzimi (i *ribozimi*), ma normalmente sono delle proteine a svolgere e riavvolgere il DNA, e a replicarlo quando la cellula deve dividersi. Sono anche proteine quelle che **trascrivono** il DNA in RNA e ne guidano l'espressione in determinate altre proteine, che a loro volta susciteranno l'espressione di nuove proteine, magari capaci di uscire dalla cellula e stimolare altre cellule a sintetizzare ancora nuove proteine, o addirittura capaci di uscire dall'organismo e di attirare un altro organismo ad effettuare qualche scambio genetico... Il seme, poi, non potrà crescere e svilupparsi se non troverà le condizioni e l'ambiente giusti.

È stata spesso proposta una similitudine tra questo sistema di macromolecole biologiche che abbiamo appena sommariamente descritto e un sistema di segni (prova ne siano termini come *trascrizione*, *traduzione*, *espressione*, o *codice* genetico). Possiamo ora forse approfondire questa similitudine osservando che, come con le parole che usiamo tutti i giorni il cui senso non è dato solo dal loro significato lessicale ma soprattutto dal contesto e dalle situazioni in cui le adoperiamo, anche con le molecole viventi non bisogna dimenticare che si tratta di elementi di un complessissimo sistema, che, come tutti i sistemi, non può essere ridotto alla somma delle sue parti.

MAURO GIACCA
ICGEB Trieste

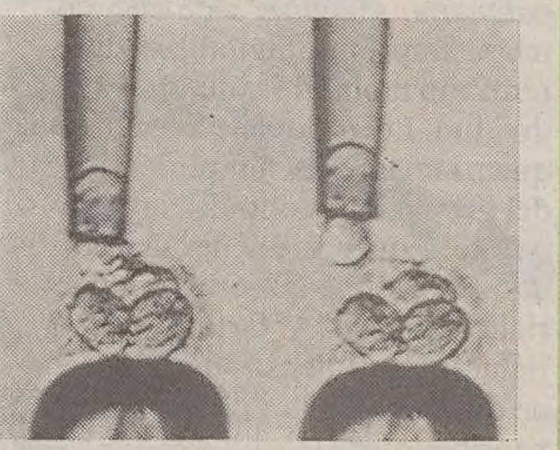
LA MEDICINA DEL FUTURO

La terapia genica permette di curare i geni malati responsabili di malattie anche molto gravi. Anche se può sollevare preoccupazioni di ordine etico e scientifico, questo nuovo tipo di terapie promette di rivoluzionare la medicina tradizionale.

Le moderne tecniche di biologia molecolare sono ormai largamente utilizzate in settori della medicina che fino a pochi anni fa erano considerati di esclusiva pertinenza clinica. Queste tecniche hanno consentito l'isolamento e la caratterizzazione dei **geni** coinvolti in molte malattie, la loro **clonazione**, la manipolazione della loro **sequenza** e, infine, lo studio, a livello molecolare, della loro funzione. Grazie a queste metodiche oggi possiamo disporre di nuovi e più sicuri farmaci e vaccini (tra cui l'insulina, l'ormone della crescita, le interleuchine, gli interferoni, il vaccino per l'epatite B, ormai entrati nel repertorio medico convenzionale), di tecniche diagnostiche che raggiungono soglie di sensibilità e specificità altrimenti impensabili e di metodi per identificare i geni coinvolti in malattie molto gravi e diffuse quali le neoplasie o l'aterosclerosi. Questi metodi hanno aperto vaste prospettive diagnostiche e terapeutiche. Uno dei più grandi successi delle tecnologie del *DNA ricombinante*, come viene comunemente definito l'insieme delle metodiche basate sull'analisi e la manipolazione del **DNA**, è la possibilità di riconoscere i difetti genetici alla base di molte malattie ereditarie (tappe miliari in questo campo sono state il riconoscimento del gene responsabile della distrofia muscolare e quello della fibrosi cistica). Questi spettacolari progressi consentono oggi di prendere in considerazione anche la possibilità di curare le malattie genetiche direttamente mediante la correzione della sequenza alterata del DNA nel **genoma** del paziente, aprendo la strada a possibilità terapeutiche finora impensabili, ma anche a formidabili problematiche etiche.

Le tecniche di terapia genica attualmente disponibili consistono nell'introduzione all'interno delle cellule del paziente di una copia «sana» del gene «malato». Per far ciò si utilizzano come vettori particolari virus che non sono in grado di riprodursi, ma sono capaci di incorporare il loro contenuto genetico (e quindi anche il gene in questione) nel DNA delle cellule da curare. Candidati in prima istanza alla terapia genica sono i difetti che interessano un unico gene. Questo gene deve essere stato clonato e i suoi meccanismi di regolazione devono essere ben conosciuti a livello molecolare. Inoltre, la gravità della malattia e l'insuccesso delle terapie convenzionali devono giustificare la terapia genica.

Gli sforzi principali in questo senso sono stati indirizzati verso alcune delle malattie genetiche che si manifestano a carico delle cellule del sistema ematopoietico (il sistema che produce nuove cellule del sangue), cellule che, risiedendo nel midollo osseo, possono venir prelevate per essere trattate *in vitro*, e poi reintrodotte nel paziente. È prevedibile che il miglioramento delle tecniche di trasferimento genico, l'utilizzo di vettori virali specifici per diversi tessuti e le maggiori conoscenze acquisite sulle diverse patologie consentiranno molto presto di sviluppare tecniche di terapia genica per tutti gli organi, incluso il cervello. Un esempio di questi successi è il recente utilizzo, mediante spray aerosol, di un virus che infetta specificamente le cellule delle vie aeree per veicolare una copia sana del gene responsabile della fibrosi cistica, malattia che si presenta prevalentemente a carico del polmone.



Due fasi del prelevamento di quattro cellule di un embrione umano fecondato *in vitro* per effettuare una diagnosi genetica.

La terapia genica non è solo uno strumento per curare queste malattie ereditarie del bambino, ma, potenzialmente, anche tutta una serie di patologie dell'adulto. Geni che codificano per **proteine** terapeuticamente utili possono essere opportunamente inseriti in tessuti nei quali possano avere uno specifico ruolo, come, ad esempio, i geni che prevengono la formazione delle placche aterosclerotiche nelle cellule che ricoprono le arterie a rischio di occlusione. Oppure specifiche sequenze di DNA che inibiscono la replicazione del virus dell'AIDS possono essere inserite nelle cellule bersaglio del virus stesso, costituendo una sorta di vaccino intracellulare.

Come si vede da questi esempi, la terapia genica promette di rivoluzionare i concetti della terapia medica tradizionale, non curando la malattia ma modificando o prevenendo i meccanismi alla base della malattia.

Può certamente indurre preoccupazione la possibilità di disporre di tecniche per manipolare il patrimonio genetico umano, tecniche che, non appena saranno noti i meccanismi molecolari alla base di alcune caratteristiche comportamentali o biologiche (quali, ad esempio, l'invecchiamento) potranno potenzialmente essere utilizzate per la loro modificazione o a fini eugenetici. In un futuro non lontano, saremo chiamati a fare delle scelte con forte contenuto etico. Dobbiamo arrivare preparati a questo futuro, con la convinzione che l'accrescimento della conoscenza è comunque un traguardo da perseguire, e che il fine della medicina deve essere sempre il bene del malato e la salvaguardia della qualità della sua vita.

GEORGE T. TZOTZOS
ICGEB Vienna

BIOTECNOLOGIA: FLAGELLO O PANACEA?

Con le moderne biotecnologie si può trasferire materiale genetico tra organismi diversi e ottenere così nuovi farmaci, piante più resistenti e animali con caratteristiche particolari.

L'umanità pratica da migliaia di anni la biotecnologia, da quando cioè ha scoperto i tradizionali metodi di allevamento e selezione delle colture. Gli animali domestici e le piante da coltura attuali sono quasi sempre il frutto di quest'esperienza. Fino a pochi decenni fa però i metodi di allevamento procedevano per prova ed errore, incrociando organismi geneticamente affini ma dotati di caratteristiche diverse per ottenerne una discendenza favorita da prerogative biologiche inedite. Le possibilità di successo di questa pratica sono sempre state aleatorie e occorrevano tempi lunghissimi per avere una ragionevole certezza che le nuove proprietà non "imbastardissero" in seguito a ulteriori incroci con gli ascendenti originari.

I rivoluzionari progressi compiuti negli ultimi quindici anni dalla biologia molecolare e cellulare offrono agli scienziati la possibilità di trasferire materiale genetico tra organismi in gran parte non correlati, e di acquisire nuove conoscenze sul grado in cui il nuovo organismo *transgenico*, cioè con un **DNA** modificato e ricostruito ad arte dall'uomo, esprimerà dei nuovi tratti genetici. Così la biotecnologia apre nuove strade alla produzione di farmaci e di colture agro-industriali.

Sin dalle sue prime origini la biotecnologia moderna ha suscitato una profonda inquietudine nel pubblico che intravede il rischio di una rapida proliferazione delle piante e degli organismi transgenici dotati di caratteristiche genetiche indesiderabili. Echi di quegli antichi timori si avvertono un po' ovunque, e la riduzione cinematografica del romanzo *Jurassic Park* di Michael Crichton (ora in distribuzione negli USA) riaccenderà senza dubbio l'immaginazione del grande pubblico. Sebbene l'idea di un'apocalisse ambientale provocata dalla biotecnologia non appaia verosimile, vanno rispettate le tesi di coloro che rivendicano un uso responsabile di tale tecnologia. Tale atteggiamento deve però diversificarsi da quello delle lobby anti-biotecnologiche che rivendicano la moratoria totale dello sviluppo di nuovi prodotti biotecnologici.

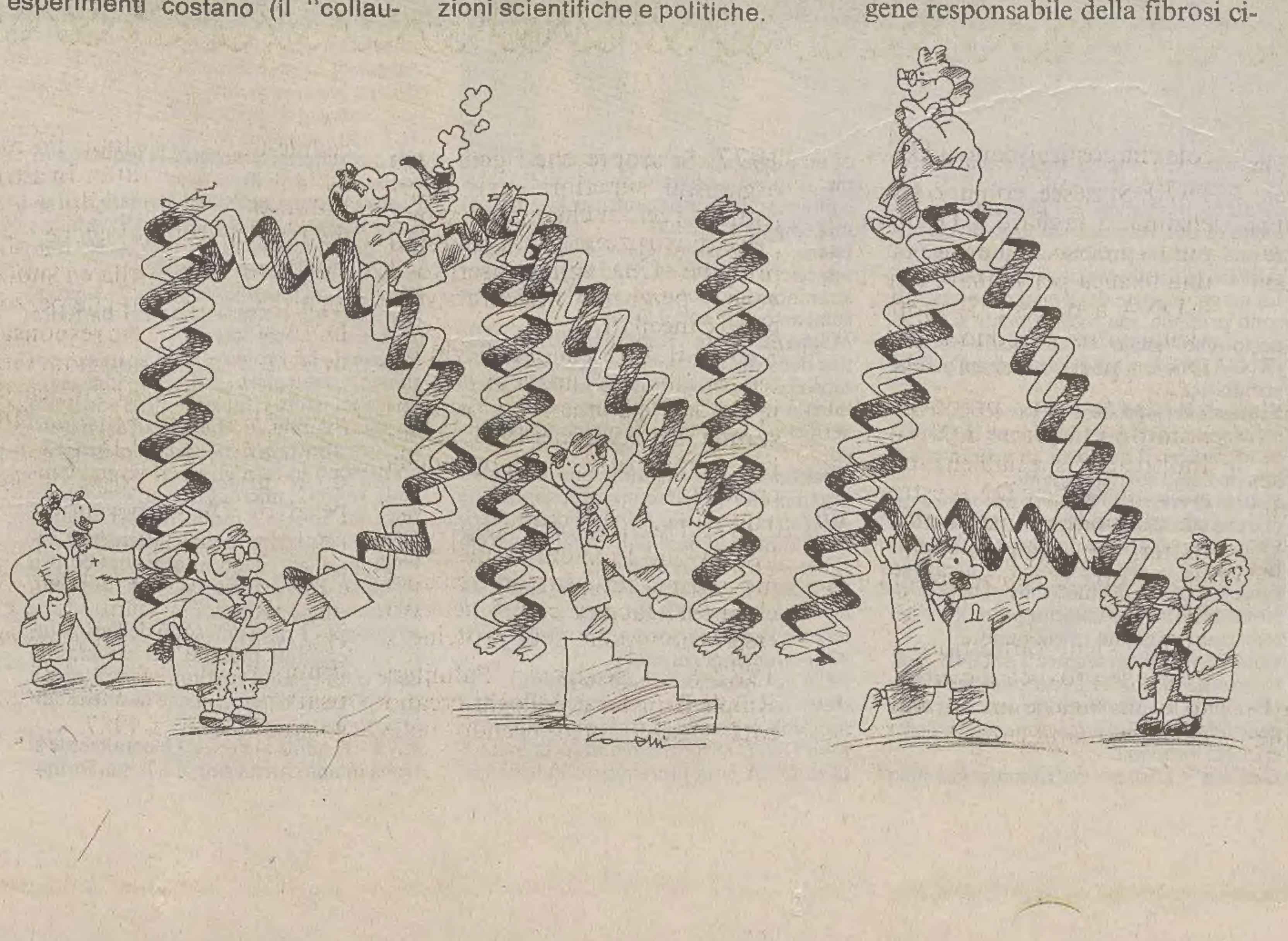
Facciamo un esempio: attualmente si stanno impiegando molte risorse per ottenere piante resistenti agli erbicidi, che potrebbero risultare preziose per aumentare la produttività, risultando meno soggette alle malattie. Si potrebbe così alleggerire il carico di sostanze chimiche che vengono riversate nell'ambiente, poiché queste piante consentirebbero appunto di minimizzare l'impiego degli erbicidi chimici. Ma alcuni **geni** responsabili della resistenza agli erbicidi potrebbero essere trasmessi dalle colture a erbe infestanti che quindi non potrebbero più essere estirpate.

Conoscendo poi la facilità con cui il materiale genetico viene trasferito ai microrganismi che vivono nel terreno, l'inopinata diffusione di tali culture transgeniche potrebbe avere delle nefaste ripercussioni ecologiche, che si aggraverebbero in presenza di condizioni ambientali selettive per le popolazioni microbiche.

I legislatori hanno previsto un certo numero di dispositivi di monitoraggio e controllo che dovrebbero permettere di prevenire questi effetti. Nei paesi industriali è pratica corrente compiere degli esperimenti sul campo su piccola scala, in cui ogni possibile eventualità viene presa in considerazione sia sul piano della previsione scientifica che su quello dell'osservazione pratica. Naturalmente questi esperimenti costano (il "collaudo" di una pianta transgenica costa fino a 100 volte di più di quello di una nuova varietà "tradizionale"): tuttavia sono essenziali per studiare l'interazione dei nuovi organismi transgenici con l'ambiente.

Nei paesi in via di sviluppo, invece, e in quelli dell'Europa Orientale vi è una carenza pressoché totale di regolamentazione e di meccanismi di monitoraggio. Inoltre nei paesi tropicali l'elevata biodiversità (cioè il gran numero di specie per ambiente) fa aumentare la possibilità di ricombinazione genetica di organismi di recente introduzione con altri non contemplati nella sperimentazione. D'altro canto in ambienti sottoposti a stress ecologico viene meno la capacità tamponante garantita dalla diversità di forme viventi nel terreno e aumentano le possibilità di ricadute ambientali nefaste.

L'ICGEB, avendo familiarità con i problemi della sanità e della produzione alimentare nei paesi in via di sviluppo, promuove l'applicazione della biotecnologia come una delle principali risposte a tali problemi. Inoltre l'ICGEB è la sola istituzione scientifica mondiale che disponga di un mandato internazionale per affrontare argomenti di sicurezza biogenetica e proporli all'attenzione delle istituzioni scientifiche e politiche.



ECO DELLA STAMPA SCIENTIFICA

Una vittoria di gruppo

Dopo dieci anni di ricerche, il Huntington's Disease Collaborative Research Group è riuscito a identificare il **gene** *responsabile della corea di Huntington, una rara e gravissima malattia genetica. La malattia si manifesta verso la mezza età con tic e problemi di coordinazione motoria, che lentamente (mediamente in 10 anni) peggiorano trasformandosi in movimenti violenti e inconsulti, accompagnati da disturbi psicologici. La malattia ha esito letale. Anche se il meccanismo della malattia è ancora sconosciuto e molti problemi rimangono aperti, l'identificazione del gene è un importantissimo passo avanti verso una terapia efficace e rappresenta una speranza per le migliaia di persone affette da questo morbo. («New Scientist», 24 aprile 1993, p. 37. «Nature»,* **362***, 1 aprile 1993, p. 408).*

Trasferimento di geni

Due gruppi di ricerca (uno al Cell Genesys Inc. in California, e l'altro al Centro per la ricerca sul cancro a Heidelberg, in Germania) sono riusciti per la prima volta a trasferire nelle cellule germinali dei topi un **cromosoma** *artificiale di un lievito (microrganismo con capacità fermentative usate nella produzione di birra, pane, yogurt...) e poi l'intero* **genoma** *del lievito, utilizzando una nuova tecnica che promette di diventare fondamentale nell'ambito del Progetto Genoma Umano. («Nature»,* **362***, 18 marzo 1993, p. 205, 255, 258).*

Il DNA instabile

Il **DNA** *sembra essere chimicamente abbastanza instabile, sebbene contenga tutta l'informazione genetica di una cellula. Il DNA si altera, infatti, attraverso diversi processi (ossidazione, idrolisi,...), che vengono però controbilanciati da un'azione riparatrice specifica messa in atto dal DNA stesso. È probabile che l'alterazione spontanea del DNA svolga un ruolo determinante nelle mutazioni genetiche, nell'insorgere del cancro, nel processo di invecchiamento; pone inoltre dei limiti al recupero di frammenti di DNA nei fossili, usati dai paleontologi per confrontare il patrimonio genetico delle specie antiche con quello delle specie moderne e ricostruire così la storia della vita. («Nature»,* **362***, 22 aprile 1993, p. 709).*

Il sistema immunitario combatte il cancro

Il sistema immunitario è la migliore difesa contro le malattie: riconosce ed elimina virus, batteri, cellule malate... lasciando intatte le cellule del corpo. Funziona bene perché è in grado di riconoscere particolari molecole o frammenti di molecole (gli antigeni) che si trovano nei corpi estranei. I ricercatori del Ludwig Institute for Cancer Research di Bruxelles hanno scoperto che in molti (forse nella maggior parte) dei tumori umani si trovano antigeni che normalmente il nostro sistema immunitario non riconosce e quindi non combatte. Sembra invece che sia possibile istruire il sistema immunitario a riconoscere tali antigeni e quindi a combattere il cancro. Ora è già possibile isolare il gene che codifica l'antigene, ossia porta l'informazione per produrre l'antigene, e sono iniziate le sperimentazioni su soggetti umani. («Scientific American», marzo 1993, p. 32).

In occasione della FIERA CAMPIONARIA, dal 17 al 29 giugno, il LIS sarà aperto al pubblico tutti i giorni dalle ore 17 alle ore 20 con visite guidate dalle ore 18.30 alle 20.

LA SCIENZA IN CITTÀ

Itinerari turistico/scientifici

Breve viaggio attraverso i luoghi della biologia molecolare a Trieste

L'UNIVERSITÀ

I primi studi di biologia molecolare a Trieste sono cominciati presso l'Università, facciamo quindi anche noi partire il nostro itinerario dall'Università, precisamente dal Dipartimento di Biochimica, Biofisica e Chimica delle Macromolecole (BBCM), situato al secondo piano del nuovo edificio all'inizio della salita di via Valerio che porta al Castelletto.

BBCM

Il BBCM è sorto nel 1985 per istituzionalizzare la collaborazione tra vari istituti dell'Università di Trieste. Uno dei suoi campi di indagine è quello denominato *Struttura, Proprietà e Interazioni di Acidi Nucleici e Proteine Nucleari*: sono state avviate alcune ricerche che riguardano un gruppo di **proteine** che si legano ai filamenti di **DNA** nel nucleo della cellula; in particolare il gruppo di ricerca coordinato da Vincenzo Giancotti lavora alla caratterizzazione di alcune di queste proteine, prodotte in quantità particolarmente elevata da molte cellule tumorali. Altre ricerche si svolgono sulla caratterizzazione di strutture secondarie insolite del DNA e sulle applicazioni biotecnologiche di queste strutture (ci lavora il gruppo coordinato da Giorgio Manzini, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche dell'Università di Udine); e, ancora, sugli effetti mutageni per la cellula dello *psoralene* e dei suoi derivati (si tratta di molecole capaci di intercalarsi tra le coppie di **basi** del DNA).

Dipartimento di Biologia, Sezione di Genetica

Proseguendo lungo la salita e poi prendendo a destra si arriva al prefabbricato che ospita le Sezioni di Biologia Animale, quella che si occupa del nostro argomento è la Sezione di Genetica, diretta da Giorgio Graziosi, e sta in fondo al corridoio di destra.
Qui lavora il Gruppo di ricerca sulla tipizzazione del DNA, sorto in collaborazione con l'Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni dell'Università di Trieste. I metodi della biologia molecolare possono venire utilizzati non solo per formulare ipotesi scientifiche di carattere generale, ma anche in indagini su fatti ben determinati nello spazio e nel tempo, come un'attribuzione di paternità o l'appartenenza a una certa persona di una goccia di sangue, di un capello o delle cellule della mucosa orale rimaste attaccate a un filtro di sigaretta. Nel **genoma** umano sono state scoperte, difatti, delle **sequenze** particolarmente *polimorfe*, sequenze cioè che, come le impronte digitali, si differenziano molto da individuo a individuo. Le attuali tecniche di sequenziamento e amplificazione del **gene** permettono di "leggere" queste sequenze anche a partire da piccolissime quantità di materiale biologico. Al Gruppo è stata richiesta consulenza su varie decine di casi giudiziari da tutto il territorio nazionale.
La Sezione di Genetica del Dipartimento di Biologia svolge per conto suo anche altre ricerche. Una ricerca rientra nell'ambito degli studi della intolleranza al glutine (*celiachia*). Un'altra punta alla **mappatura** del genoma del branzino, allo scopo di individuare il complesso di geni responsabili della crescita di questo pesce pregiato, in modo da selezionare delle razze più produttive per l'acquacoltura. Un'altra ricerca ancora consiste nell'analisi del DNA estratto da alcuni frammenti di resti dell'uomo di Similaun, il montanaro di cinquemila anni fa ritrovato nelle Alpi austriache: gli studi si concentreranno sul **cromosoma** Y, per valutare la quantità di **mutazioni** (rispetto al gene attuale) in alcuni *loci* particolamente variabili di questo cromosoma.

Istituto di Microbiologia della Facoltà di Medicina

Continuiamo lungo la salita di via Valerio. Oltrepassati il Castelletto e l'edificio di Biologia Vegetale, attraverso delle scale e dei cortili apparentemente privati, si arriva al palazzo della Fondazione Callerio che ospita, tra l'altro, l'Istituto di Microbiologia della Facoltà di Medicina. Questo istituto svolge ricerche nel campo della tipizzazione del DNA di diverse specie batteriche (*Borrelia, Leptospira, Staphylococcus, Acinetobacter*), virali (virus dell'epatite B e *Papillomavirus*) e di alcuni **plasmidi** batterici vettori di geni per la resistenza agli antibiotici.

ICGEB

Proseguiamo verso Basovizza prendendo poi a sinistra, direzione Area di Ricerca. Arriviamo facilmente al Centro Internazionale per la Genetica e le Biotecnologie (ICGEB). Il Centro è stato fondato nel 1983 dall'UNIDO, e ha come scopo di promuovere la ricerca biotecnologica e la diffusione dei risultati di questa ricerca nei Paesi in via di sviluppo. Il Centro, a cui partecipano in varia forma alcune decine di paesi di tutto il mondo, oltre che a Trieste ha sede anche a New Delhi.
La componente di Trieste è suddivisa in varie sezioni, ciascuna delle quali occupa un piano delle palazzine F1, F2 e F3 dell'Area di Ricerca.

Biblioteca e banca dati

Al piano terra della palazzina F1, oltre a un'aggiornata biblioteca specializzata in biologia molecolare, l'ICGEB ospita anche Genbank, una banca dati contenente più di centomila sequenze geniche e proteiche, a disposizione di tutti i ricercatori che ne facciano richiesta.

Biologia molecolare e cellulare

Al primo piano lavora il gruppo di Arturo Falaschi, Direttore generale dell'ICGEB. Le ricerche di questo gruppo sono generalmente mirate a comprendere i meccanismi della replicazione del DNA, in quanto si tratta del processo che sta alla base della replicazione delle cellule e quindi della crescita dei tessuti (anche di quella patologica o addirittura tumorale). In particolare, si sta lavorando alla identificazione e alla caratterizzazione delle brevi sequenze del DNA umano da cui parte la replicazione dell'intera molecola e allo studio delle elicasi *dell'uomo, enzimi responsabili dello svolgimento della doppia elica. Oltre a queste ricerche di base, si svolgono studi per l'applicazione della biologia molecolare alla medicina. Più precisamente queste ricerche riguardano: il meccanismo molecolare che regola l'***espressione** *del HIV-1 (il virus che causa l'AIDS); l'identificazione del gene responsabile della cardiomiopatia dilatativa (in collaborazione con la Divisione di Cardiologia dell'Ospedale Maggiore); la terapia genica della granulomatosi cronica e di altre malattie (in collaborazione con la Clinica Pediatrica dell'Ospedale Infantile Burlo Garofolo).*

Virologia

Al piano di sopra, il gruppo coordinato da Lawrence Banks lavora alla caratterizzazione di alcuni ceppi (patogeni e non) del Papillomavirus. *I* Papillomavirus *causano perlopiù solo innocui porri o verruche, ma alcuni ceppi, provocando la trasformazione di certe cellule in cellule tumorali, sono responsabili del cancro al collo dell'utero (una delle principali cause di morte per le donne dei Paesi in via di sviluppo). Nei laboratori della sezione di Virologia vengono anche svolti studi su questa trasformazione e sulla progressione maligna delle cellule trasformate.*

Struttura e funzione delle proteine

Attraversiamo il lungo corridoio che collega la palazzina F1 alla F2. Al pianterreno, ci sono i laboratori della sezione diretta da Sandor Pongor, che studia il rapporto tra l'organizzazione strutturale delle proteine e le loro funzioni. A questo scopo vengono utilizzate tecniche di biocomputing, *costruzione computerizzata di modelli molecolari e chimica delle proteine.*

Patologia molecolare

Al piano di sopra, troviamo la sezione guidata da Francisco Baralle (Direttore della componente di Trieste dell'ICGEB) che si occupa dello studio degli aspetti molecolari di malattie infettive, ereditarie e circolatorie. La sezione di Patologia molecolare conta su molte collaborazioni sia in città (Ospedale Infantile Burlo Garofolo; Clinica Medica dell'Ospedale di Cattinara; Dipartimento di Patologia dell'Università) sia fuori d'Italia.

Immunologia

Al primo piano della palazzina F2 stanno anche i laboratori del gruppo diretto da Oscar Burrone, che si occupa della messa a punto di tecniche immunologiche per la diagnosi e la terapia del cancro (produzione di anticorpi che riconoscano specificamente le cellule di un tumore), e di studi sulla biologia del Rotavirus, *un virus che distrugge le cellule dell'intestino e, nel Terzo Mondo, causa la morte di molti bambini.*

Microbiologia

Al secondo piano della palazzina F2 lavora il gruppo di Carlo Bruschi. Il primo progetto di ricerca, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze della Produzione Animale dell'Università di Udine, è mirato all'identificazione, isolamento e caratterizzazione di enzimi capaci di digerire la lignina; inoltre il gruppo svolge studi sulla stabilità genetica di certi microbi usati come ospiti di plasmidi, *a loro volta utilizzati come vettori di geni* **clonati**; *la sezione di Microbiologia partecipa, infine, al progetto CEE per il sequenziamento del genoma del lievito.*

Studi del genoma

Entrando nella palazzina F3, troviamo il gruppo coordinato da Claudio Schneider. Questo gruppo, tra l'altro, lavora all'automazione dei processi e delle tecnologie utilizzabili per progetti di sequenziamento su larga scala, come il Progetto Genoma Umano. L'intento, naturalmente, è quello di aumentare la capacità di sequenziamento del DNA, in modo da renderne le procedure più rapide e più sicure.

CIB

Al primo piano della palazzina F3 troviamo il primo laboratorio del Consorzio Interuniversitario Biotecnologie (CIB), a cui sono affiliate 17 università italiane. Questo Laboratorio è dotato di strumentazione ad alta tecnologia ed ha come scopo compiere ricerche nel campo della biologia molecolare e delle sue applicazioni nelle biotecnologie. Al suo interno sono impegnate tre unità operative.
Il gruppo di Schneider, Direttore del Laboratorio, studia i meccanismi che impediscono la proliferazione delle cellule in un tessuto normale e l'alterazione di questi meccanismi nelle cellule tumorali. Un altro gruppo di ricerca, condotto da Domenico Romeo e Margherita Zanetti, lavora all'analisi di alcune proteine antimicrobiche coinvolte nella difesa immunitaria naturale. Un altro gruppo, coordinato da Claudio Santoro, si occupa dell'isolamento e della caratterizzazione di un fattore di **trascrizione** coinvolto nel controllo dell'espressione dei geni che codificano per le emoglobine, e dell'analisi della presenza di DNA virale in cellule tumorali.

SISSA

Salendo ancora un piano, si cambia un'altra volta territorio istituzionale. Entriamo difatti in uno dei laboratori del Settore di Biofisica della SISSA, il laboratorio di Neurobiologia Molecolare, che lavora in stretta collaborazione con il Laboratorio di Neurofisiologia, l'altro laboratorio del Settore di Biofisica della SISSA. Il punto qualificante degli studi svolti dal gruppo diretto da Antonino Cattaneo è proprio la combinazione delle tecniche di biologia molecolare con lo studio della biologia e della fisiologia delle cellule del sistema nervoso. Si studia, cioè, la struttura di alcune proteine (*canali ionici*, che sono proteine coinvolte nella trasmissione di segnali elettrici; *recettori*, che sono proteine di membrana a cui si attaccano altre molecole; **fattori di crescita**;...) e si va a vedere quali modificazioni subiscano sistemi di cellule nervose coltivate *in vitro* in cui sono stati modificati i geni che codificano per quelle proteine.

BURLO GAROFOLO

Lasciamo ora l'Area di Ricerca, e, seguendo la camionale, arriviamo al Burlo. Camminando lungo il viale, arriviamo fino all'ultima palazzina, dove stanno i laboratori dell'Istituto.

Laboratorio della Clinica Pediatrica

Nel Laboratorio della Clinica Pediatrica si svolgono alcune ricerche che utilizzano le tecniche della biologia molecolare. A scopo diagnostico e di studio, si utilizzano delle sonde specifiche per certe tossine prodotte da particolari ceppi di *Escherichia coli*; in collaborazione con l'ICGEB, si studia il genoma di bambini affetti da alcune malattie del metabolismo i cui portatori non sono capaci di produrre degli **enzimi** e perciò accumulano certe sostanze, con danni più o meno gravi a seconda degli organi in cui queste si accumulano; una terza ricerca, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche dell'Università di Udine, tende a identificare il gene che codifica per una particolare tossina, all'interno del genoma della *Gardnerella vaginalis*, un microbo che causa vaginiti ricorrenti.

Laboratorio di Biochimica

Nel Laboratorio di Biochimica, invece, con le tecniche della biologia molecolare si svolge una ricerca sulla genetica del *rene policistico* di *tipo dominante*. Si tratta di una malattia ereditaria abbastanza diffusa che può insorgere a una età variabile. Questa ricerca condotta dal Servizio di Consulenza Genetica del Burlo, oltre a mettere a punto delle tecniche per la diagnosi presintomatica, mira, tra l'altro, a stabilire se questa patologia sia o meno dovuta a un unico gene.

Abbiamo così concluso il nostro itinerario, che, beninteso, come tutti gli itinerari turistici, non è che la partenza per i veri viaggi e le vere scoperte...

*G*LOSSARIO MINIMO DI GENETICA

Acido nucleico - Gli acidi nucleici sono lunghe molecole organiche, formate dalla successione di moltissimi nucleotidi. Sono presenti in tutti gli esseri viventi e comprendono il DNA e l'RNA.
Amminoacido - Composto organico (formato da un gruppo acido e un gruppo basico) costituente fondamentale dei peptidi e delle proteine.
Basi - Sono tra i costituenti dei nucleotidi che, a loro volta, formano i filamenti di DNA e RNA. Adenina, citosina, guanina, timina (presente solo nel DNA) e uracile (presente solo nell'RNA) si accoppiano in un ordine obbligato (A-T, C-G, A-U), legando così due filamenti; l'informazione genetica risiede proprio nella sequenza delle basi.
Clone/clonazione- Un clone è un gruppo di individui geneticamente omogenei, tutti derivanti da un unico antenato. La clonazione è la formazione (naturale o artificiale) di un clone. In ingegneria genetica, la clonazione è una tecnica per mezzo della quale determinati pezzi di DNA possono venire inglobati nel corredo genetico di microrganismi e venire così riprodotti in milioni di copie.
Cromosoma - I cromosomi sono matasse di DNA che diventano visibili solamente durante la fase di divisione cellulare. Il DNA si avvolge numerose volte fino a formare delle strutture a forma di bastoncino. Negli organismi superiori il numero e la forma dei cromosomi è tipico e costante in ogni specie; nelle cellule umane, a esempio, si trovano 46 cromosomi.
DNA - Il DNA (acido desossiribonucleico) è la molecola responsabile della trasmissione e della memorizzazione dei caratteri ereditari. È presente in tutti gli esseri viventi, eccetto che in alcuni virus dove le stesse funzioni sono svolte dall' RNA. Il DNA è formato da una doppia elica, due filamenti a loro volta sono composti da una catena di nucleotidi, che sono un composto di un acido fosforico, uno zucchero e una base a scelta tra adenina, guanina, citosina o timina. I legami fra i due filamenti si stabiliscono tra le basi, che si appaiano in un ordine obbligato: adenina-timina, guanina-citosina. I due filamenti hanno così sequenze complementari. L'informazione genetica risiede proprio nella sequenza delle quattro basi.
Enzima - Gli enzimi sono catalizzatori biorganici, cioè molecole capaci di aumentare, mantenendosi inalterati, la velocità di una reazione chimica. Accelerare una reazione anziché un'altra significa pilotare le trasformazioni delle molecole. La maggior parte degli enzimi conosciuti sono proteine, ma recentemente si è scoperto che anche alcuni acidi nucleici (RNA) sono capaci di svolgere un'azione enzimatica.
Espressione/esprimere - Il processo di trascrizione in RNA e traduzione in proteine attraverso il quale da un gene si passa alla proteina corrispondente.
Fattori di crescita - Sono sostanze proteiche che stimolano la crescita delle cellule. Ce ne sono di diversi tipi responsabili della crescita di tessuti diversi. Un cattivo funzionamento dei meccanismi di produzione dei fattori di crescita potrebbe essere la causa di alcuni tipi di tumore.
Gene - I geni sono segmenti di DNA relativamente piccoli, che costituiscono l'unità minima di informazione genetica; ogni gene contiene l'informazione per la sintesi di una proteina.
Genoma - L'intero patrimonio genetico di un qualunque essere vivente; è l'insieme di tutti i geni, cioè dei pezzi di DNA contenenti l'informazione per la sintesi di una singola proteina.
Istone - Gli istoni sono delle proteine semplici costituite da relativamente pochi amminoacidi. Sono presenti nei cromosomi associate con il DNA.
Mappa/mappare - Rappresentazione grafica della distribuzione dei geni in un cromosoma; le posizioni dei geni sono determinate in base alla frequenza con cui si verificano gli scambi di materiale genetico.
Nucleotide - I nucleotidi sono composti organici che svolgono un ruolo essenziale nella struttura della cellula e costituiscono le molecole base dalle quali vengono sintetizzati il DNA e l'RNA.
Operone - È l'unità genetica che controlla la formazione dell'RNA messaggero contenente l'informazione per diverse proteine con funzioni correlate.
PCR (polymerase chain reaction) - Si tratta di una tecnica utilizzata in biologia molecolare per moltiplicare un frammento di DNA. Disporre di una certa quantità di DNA è un prerequisito indispensabile per poterne conoscere la sequenza di basi.
Peptide - È una molecola formata dall'unione di due o più amminoacidi; se la catena di amminoacidi diventa molto lunga, si parla allora di proteine.
Plasmide - È una molecola di DNA circolare presente normalmente nei batteri e capace di autoreplicarsi.
Proteina - Le proteine sono sostanze organiche contenenti carbonio, idrogeno, ossigeno, azoto e talora zolfo e costituite da una ventina di amminoacidi diversi. La loro struttura è molto complessa. Sono presenti in tutti gli esseri viventi (animali, vegetali, microrganismi) e svolgono funzioni diverse e molto importanti: accelerano le reazioni chimiche (enzimi), difendono dagli agenti esterni (anticorpi), regolano diverse funzioni vitali (ormoni), servono come sostegno.
Ribosoma - I ribosomi sono delle strutture tondeggianti presenti nel citoplasma delle cellule; sono costituiti da proteine e da RNA e su di essi avviene la sintesi delle proteine.
RNA - È simile al DNA. Generalmente si trova in una catena singola; la sua formazione avviene da una delle due catene del DNA, che funziona come uno stampo. Esistono tre tipi di RNA: messaggero (porta l'informazione genetica del DNA necessaria per la sintesi della proteina corrispondente), di trasferimento (fa da interprete tra il messaggero e la proteina nascente), ribosomale (è un costituente essenziale dei ribosomi, componenti delle cellule).
Sequenza/Sequenziare - È la serie di nucleotidi che caratterizzano un certo tratto di DNA.
Traduzione - Ultima fase del processo di espressione durante la quale dall'RNA (trascritto dal DNA) viene prodotta una proteina. A ogni tripla di basi, secondo un codice universale, viene associato un amminoacido. Gli amminoacidi si possono così attaccare l'uno all'altro nella sequenza giusta per formare la proteina corrispondente all'RNA tradotto.
Trascrizione - È il processo in cui l'informazione genetica contenuta nel DNA viene trasferita all'RNA; avviene attraverso la produzione di una sequenza di nucleotidi complementare a quella del DNA, usata come stampo.